

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
G 0 1 N 33/52		B 7055-2 J	
31/00		Y 7132-2 J	
33/66		Z 7055-2 J	
33/92		A 7055-2 J	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平4-507427
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)2月27日
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)8月27日
 (86) 国際出願番号 PCT/US92/01660
 (87) 国際公開番号 WO92/15863
 (87) 国際公開日 平成4年(1992)9月17日
 (31) 優先権主張番号 661, 788
 (32) 優先日 1991年2月27日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), JP

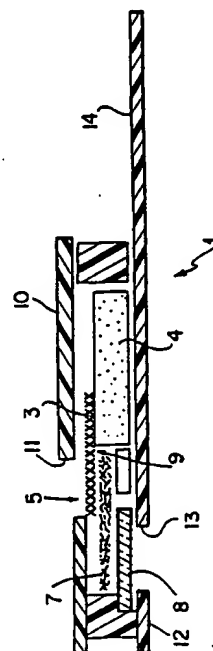
(71) 出願人 ベーリンガー マンハイム コーポレーション
 アメリカ合衆国 46250 インディアナ州
 インディアナポリス, ヘイグ ロード
 9115 ビー. オー. ボックス 50528
 (72) 発明者 マッククロスキー, ラルフ ビー.
 アメリカ合衆国 46032 インディアナ州
 カーメル, ダブリュ. 106 ティーエイチ
 ストリート 3675
 (72) 発明者 フライターク, ヘルムート イー. シー.
 ドイツ連邦共和国 6940 ヴァインハイム
 ローテ チュルムシュトラッセ, 16
 (74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良型テストストリップ

(57) 【要約】

アッセイデバイス(1)の作用サイト(5)は、一定容量の液体検体(6)を保持装置(2)によって、供与され、この保持装置は一定容量の検体(6)を作用サイト(5)に接して保持するが、保持装置(2)は作用サイト(5)に接触しないように維持される。吸い込み装置(4)は、保持装置(2)の端に接し、過剰な検体を保持装置(2)から除去移動させる。ある実施態様に於て、デバイス(1)は、拭き取り不要のテストストリップ構造を可能にする。血液または尿中におけるグルコースまたはコレステロールを包含する分析対象物質の検出に、デバイス(1)を利用することができ、作用サイト(5)で使用した試薬に応じて可視的に、光学的に、または電気的に測定することができる。



請求の範囲

1. (a) 一定容量の検体を作用サイトに保持するための保持手段(ただし、その保持手段は実質的に作用サイトに接触しない。)および
(b) 保持手段から過剰な検体を除去するための、保持手段の端に位置するシンク手段を含む液体検体中の分析対象物質の存在または濃度を測定するために使用するアッセイデバイス。
2. 作用サイトが、検体中の分析対象物質との接触にตอบสนองして検出可能な変化を生じる試薬層である、請求の範囲第1項記載のデバイス。
3. 保持手段が網である、請求の範囲第1項記載のデバイス。
4. 網がポリエステル織物から製造された、請求の範囲第3項記載のデバイス。
5. 網が界面活性剤で処理されている、請求の範囲第3項記載のデバイス。
6. シンク手段がセルロース材、織布および不織布、およびそれらの組合せから成る群より選択された材料から製造された、請求の範囲第1項記載のデバイス。
7. 材料が界面活性剤で処理されている、請求の範囲第8項記載のデバイス。
8. チャンネル手段が過剰な検体の流れを、シンク手段の、作用サイトから離れた部分に向ける、請求の範囲第1項記載のデバイス。
9. チャンネル手段が液体不浸透性フィルムである、請求の範囲

によって行われる、請求の範囲第14項記載の方法。

16. 作用サイトが、液体検体の成分を分離するための分離手段である、請求の範囲第1項記載のデバイス。
17. 分離手段がグラスフリースおよびセルロースフィルターからなる群より選択される、請求の範囲第16項記載のデバイス。
18. 分離手段が、分析対象物質の存在または濃度を示す試薬物質を包含する、請求の範囲第16項記載のデバイス。
19. 作用サイトがバイオセンサー手段である、請求の範囲第1項記載のデバイス。
20. 試薬層が、検出可能な変化がその層の電気的性質に存するような物質を含んでいる、請求の範囲第2項記載のデバイス。

第8項記載のデバイス。

10. 保持手段の試料添加側がフィルター手段によって覆われている、請求の範囲第1項記載のデバイス。
11. フィルター手段がグラスフリースである、請求の範囲第10項記載のデバイス。
12. 保持手段側の第1のカバーと、作用サイト側の第2のカバーの間に挟み込まれ、第1のカバーは保持手段の試料受容側の実質的に向かい側に開口部を有し、第2のカバーは作用サイトの実質的に向かい側に開口部を有して、前記開口部が互いに実質的に向かい合っている、請求の範囲第1項記載のデバイス。
13. 第1または第2のカバーの一方がハンドル部分を包含する、請求の範囲第12項記載のデバイス。
14. 液体試料中の分析対象物質の存在および濃度の測定方法であって、
(a) 請求の範囲第2項記載のアッセイデバイスの保持手段に液体試料を添加し、
(b) 検出可能な変化の存在または濃度を測定するために、試薬層を検出し、さらに
(c) 検出可能な変化の存在または濃度の関数として、分析対象物質の存在または濃度を測定するような連続した段階を含んでいる前記の方法。
15. 検出可能な変化が色の反射率の変化であって、検出および測定段階が、検出にตอบสนองした信号を生じる反射率光度計；信号の関数として分析対象物質の濃度を測定するための手段；および得られた測定結果を表示するための手段を含む測定デバイスに

明細書

改良型テストストリップ

発明の背景

発明の分野

本発明は一般に、液体試料中の分析対象物の存在または濃度を測定するためのアッセイに関するが、より詳細には、このようなアッセイにおいて使用されるテストストリップデバイスの構造の改良に関する。本発明は特に血中の分析対象物の測定に使用する上記デバイスに関する。

先行技術の記載

テストストリップは新規ではない。血液や尿などの試料中の分析対象物、例えばグルコース、の存在または濃度を測定するためにテストストリップを使用することは、広く一般に認められている。一般に、テストストリップは、分析対象物がある存在または濃度を測定するために利用できるように検出可能な変化を引き起こすという原理に基づいて作用する。

このようなテストストリップの中には、試薬中で色の変化の程度によって分析対象物の存在または総量を示すものがある。可視的に読みとることを意図した呈色テストストリップもあるが、他方、特定の波長での色の強度や反射率における変化を求める反射率光度計のような電子的な測定器によって信号化して検出することを意図したものもある。

テストストリップには、分析対象物の存在やその量を試薬の電気的状態の変化によって示すものもある。このようなテストスト

リップはバイオセンサーとして一般に知られている。

上記のような測定器は周知であって、通常、反射率の読みを分析対象物質濃度の値に変換する手段を含む。このような手段には、例えば、反射率光度計によって生じた信号を表と比較して、特定の信号に関連づけられた分析物質の濃度を測定するコンパレータ手段がある。上記の信号を上記のような値に変換するためにアルゴリズムを利用するソフトウェアも存在するであろう。このような測定器は、通常、値を表示するためのディスプレイ装置も包含する。

血液中の分析対象物のアッセイに使用する場合、多くの周知のテストストリップは、ストリップのインジケータ部分に血液を添加し、次に一定の反応時間後にこれを洗浄し、吸い取り、または拭き取って過剰な血液を除去する必要がある。可視的に、または測定器により検出するいずれの場合にも、時により試薬サイトを露出させるために吸い取ったり、または拭き取りを行うことが必要である。また、光学的な検出のためにテストストリップを測定器に挿入すべき時には常に、過剰な血液で測定器を汚染しないよう拭き取りを行うことが通常必要である。

拭き取りや吸い取りを必要とするテストストリップによって、多大な商業的成功がおさめられているが、より正確なアッセイを達成するためにも、またより多くの顧客に受け入れられるためにも、改良の余地がある。一部のユーザーが軽く拭き取りすぎて反応サイトを覆う血液層を残してしまうために、吸い取りや拭き取り段階は、テストストリップアッセイにおいて、誤差の原因になると思われる。このような血液層は分析物質の色の変化を覆い隠

意深く調整する必要がある。拭き取り段階の不都合の一部は、このようなシステムによって避けられるが、手元が不安定で視力も弱いことがままある糖尿病患者が測定器内のテストストリップに検体を添加することは、新たな不都合であると考えられる。こういった人々は、周辺の測定器部分に血液を落とさずに、指の刺傷から血液滴をテストストリップの小さな標的領域に正確に落とすことが困難な場合もある。この余分な血液は、測定器の機械的、および光学的な作動を損ない、または臨床機器のセッティングに汚染をもたらす可能性がある。

一定量の検体を作用サイトに保持し、同時に過剰の試料を拭き取る必要のないテストストリップ、さらに過剰の試料、または添加し損なった試料によって測定器を汚染する可能性を最小限にしたテストストリップが、必要とされている。

発明の要約

本発明の目的は、過剰な血液を拭き取る必要性を排除することである。

試料添加したテストストリップを、過剰な試料液で測定器の作動を危うくするほどその測定器を汚染することなしに、測定器に挿入することも本発明の目的である。

これらの目的は、アッセイを実施する間、作用サイトに一定容量の検体を保持するための保持手段、および保持手段から過剰な検体を除去するためのシンク手段を包含するアッセイデバイスによって達成される。

本発明は、上記の組合せによって試薬に接して反応量の試料が保持され、同時に過剰な試料が除去されてテストストリップを拭

し、混乱させる可能性があり、結果として不正確な読みをもたらす。同様に、別のユーザーの中には、あまりに強い圧力でテストストリップを拭き取って、過剰な血液のみならず試薬物質の一部まで除去することがあり、これもまた不正確な測定の原因となる。拭き取り段階のタイミングも、場合によっては重要である。拭き取りを行うのが早すぎても、遅すぎても、不正確な読みの原因となり得る。

また、拭き取り段階は、例えばコットンのような拭き取り材を用意し、使用済み拭き取り材を廃棄する必要があるテストストリップのユーザーにとって不便であると思われる。

拭き取る必要がなく、作用サイトに必要量の検体を保持するテストストリップを作成するために、多大な努力が傾注されてきた。ある先行技術の構想は、過剰な検体をシンクへと導くような芯材を試薬サイトの近傍に配置し、したがって過剰な検体を拭き去る必要のないテストストリップに関する。しかしながら、このような芯材の大半は余りにも多量の検体を吸引し、反応サイトにはほとんど残らない。これとは別に、反応サイトに有効量の検体を保持し、他方、それと同時に拭き取ることなく過剰な検体を除去するために、多大な努力がなされてきた。このような先行技術の構想の一例は、一時的に反応サイトを芯材から分離するために可溶性のバリアー層を使用する。しかしながら、このような構想には、製造上、および材料選択の上で多くの問題がある。

拭き取りの問題を解決することを企図した市販の測定器/テストストリップシステムでは、ストリップ上の血液受容サイトに血液滴を接触させる前に、テストストリップを測定器内におき、注

き取る必要がなくなるという発見に基づく。

保持手段とシンク手段の発明的な組合せは、様々なアッセイに有用である。例えば、このような組合せを用いてテストストリップを拭き取る必要性を排除し、同時に一定容量の血液をテストストリップ内の血清と赤血球を分離するフリースまたはフィルター手段に接して保持することができる。このようなアッセイでは、通常、血清は、フリースまたはフィルター手段を通過して、血清中の分析対象物質の存在または濃度を示す試薬に移動する。しかし、あるアッセイでは、試薬はフリースまたはフィルター手段内に位置する。

別のアッセイにおいて、このような組合せは、色の変化によって分析対象物質の存在または濃度を示す試薬層に直接接して、一定量の検体を保持する。過剰な検体はシンク手段に引き込まれ、拭き取る必要はない。

保持装置は、作用サイトに接して一定容量の検体を保持するなんらかの適当な材質であってよい。一定の容量とは、保持手段の大きさ、作用サイトの大きさ、およびそれらの間隔によって決定される。個々のアッセイの場合において、その容量は、検体の表面張力、および保持手段と作用サイトの親水的または疎水的性質の影響も受けるであろう。

本発明に包含されるアッセイは、多数の実施態様を有してよい。試料添加する作用サイトは、例えば分析対象物質の存在にตอบสนองして検出可能な変化を生じる試薬系を包含するフィルターまたはメンブランであってよい。作用サイトは、バイオセンサーのように分析対象物質の存在にตอบสนองして電気的性質を変化させる物質層で

あってよい。作用サイトは、支持体上に保持された試薬物質の層であってよい。

本発明によって実施され得る望ましい実施態様は、新規テストストリップ構造である。下記のように、このテストストリップは、全血中のグルコースの存在および濃度を測定するのに用いられる。テストストリップ技術における当業者にとって、このような実施態様を他の試薬を用いた利用に適用し得ること、および本発明が作用サイトに試料添加する様々な実施態様を有する可能性があることは、明白である。

望ましい実施態様において、一定容量の全血は、透明な支持層上に覆った試薬層に直に接して保持される。全血中のグルコースは、試薬と反応し、試薬層の反射率の特性を変化させる。このような反射率の変化は、透明な支持層を通して試薬層からの情報を検出する反射率光度計によって示される。

保持手段は、あらゆる有用な材料から作ることができる。望ましい実施態様において、保持手段は、ポリエステル単繊維で織られ、界面活性剤で処理された網から作られる。この網は、これが検体の表面張力によって試薬層の上に垂れ下がるのに抗するだけの十分な堅さを有しているので、好ましい。網が作用サイトに接触すると、測定に供される定められた容量が減少するために、本発明の試料添加の特徴が無効となる。このような接触によって、試薬表面に気泡が捕捉されることも考えられ、結果として、試薬層への試料添加が不均一となる。このような望ましい材料の堅さによって、ユーザーが誤って試薬層を損なうことからある程度保護される。

トの間の空間に保持される以上の試料のことである。試料受容表面からのこのような過剰試料の除去は、本発明のテストストリップの「拭き取り不要」の特徴を提供する。過剰試料をシンク手段へ除去することによって、検出のためにテストストリップを挿入する測定器の構成部分を汚染することが避けられる。

通常、シンク手段は芯材部分を包含するが、この芯材部分は保持手段の試料受容側の端で、保持手段と接触することが好ましい。シンク手段は、それが過剰な検体を保持手段から除去するように配置される限り、実際には、保持手段と接触しなくてよい。

また、シンクは通常、過剰な検体を保持するための廃棄物部分を包含する。廃棄物部分は芯材部分に接しているが、通常、保持手段とは接触しない。

シンク手段はあらゆる好適な材料から作成することができる。例えば、濾紙のようなセルロース材を用いて、良好な結果が得られている。しかしながら、好ましい材質は、予め界面活性剤処理されたポリエステル織布または不織布である。この布は、容易に圧搾されにくく、もし利用者が誤って押しつぶしても余った検体を放出しにくいことから、好ましい。

本発明を利用したテストストリップによって測定される一般的な分析対象物質は、ヒトまたは動物血液中のグルコースである。しかしながら、分析対象物は、例えば血液中のコレステロールまたは尿中のグルコース、さらに食品中や製造液体中のグルコースまたはアルコールといった、他の多数の試料中の、他の多数の分析対象物のいずれにも全く容易に代えることができる。

上記の新規テストストリップ構造は、典型的には、試料中の分

析の界面活性剤処理は、保持手段の表面張力特性を変化させることによって、検体が試薬層を覆って均一に拡散するための助けとなる。

保持手段と作用サイトとの適正な距離は、必要とされる検体の量および作用サイトの寸法といったファクターによって左右される。例えば、本発明の構想のテストストリップにおいて、これは下記のように長さおよび幅が約10 X 6 mmの試薬層を有するが、アッセイ中に作用サイトに接して約13マイクロリットルの全血を保持することが望ましい。血液量を約13マイクロリットルにコントロールするのに適した配置は、試薬層と保持手段との平均距離を約100ミクロンとすることによって達成される。作用サイトと、保持手段の試料添加側との距離は、製造の不正確さなどによって変化するかもしれない。このような変動は、検体の添加が試薬層を横切って比較的均一である限りは、本発明にとって不利益ではない。別の大きさの試薬層に関して、および他の化学量論的必要性に関しては、単純な数学により、別の間隔を算出することができる。

しかしながら、検体の所望量にかかわらず、作用サイト上に検体を均一に分布させるために、保持手段は作用サイトの十分近くに維持されるべきである。作用サイトから保持手段までの距離が過剰であるならば、その結果、検体は作用サイトの縁や点に引き込まれ、一部の試料添加されない領域が残るであろう。これによって不均一な試料添加が生じる。

シンク手段は、過剰な試料を保持手段の受容表面から除去移動させるためのものである。過剰な試料とは、保持手段と作用サイ

析対象物質と反応して反射率に変化を生じるような化学物質を含有する試薬層を有する。特定の試薬が本発明の実施に不可欠であるわけではない。いくつかの異なる、このような試薬層が、公知である。

本発明に関して特に有用なこのような試薬の一つは、Preltagの米国特許第4,929,545号、1990年5月29日発行、に記載されている。この試薬が非常に興味深い点は、このような材料から作られた試薬層の片側に接触した赤血球が、これとは反対側からのこの層の光学的な検出を妨害しないことである。この試薬を使用すれば、血液中の血漿から細胞性の物質を除去、または遠過する必要がある。当該分野で周知の他の試薬が、当業者には容易に思い浮かぶであろう。

本発明の好ましい実施態様に於て、支持層の上をFreitagの試薬で覆うが、その支持層を通して試薬層の全血試料を付着させる側とは反対の側から、試薬の色の変化を観察できる。このようにして可視的に色の変化を観察できるが、この特定の試薬に関する反射率変化の度合は、当該波長について透過性であるような支持層を通過した特定波長の反射光によって検出する場合に最適に測定される。

好ましい実施態様に於て、試薬層上に検体を拡散させることを目的として保持手段を処理するために、あらゆる適当な界面活性剤を使用することができる。特定の界面活性剤は、試料の性質によって決まる。適当な界面活性剤としては、Triton X-100, Aerosol OT, Tween 20, およびIgepal CO-997といった市販の界面活性剤が挙げられる。

本発明の構造は、反射率光度計によって検出可能なテストストリップの使用に適用できる。通常、この構造は、透明な支持体上に支持された試薬層、保持手段、およびシンク手段を固形キャリア層で両側から挟み込むことによって達成される。この固形層は開口部を有するが、この開口部は実質上互いに反対側に存在し、実質上、試薬層及び保持手段の上にある。このような構造に於て、開口部が保持手段に通じている側を試料添加側と称し、試薬層の支持体に通じている側を検出側と称する。

操作に際して、例えば針先で刺した指先から採取した血液滴のような検体を、保持手段の試料受容側に添加する。保持手段は血液を通過させ、その試料添加側と試薬層の間の血液が拡散して満たされるべき空間に移動させる。保持手段の表面上に残った過剰な血液は、シンク手段の芯材部分に接触して、毛管現象により吸い出され、試料受容領域から除去される。試料添加開口部からあふれた過剰な試料も、開口部からシンク内へ、吸い込まれる。

保持手段が検体と接触した後、その検体がシンク手段の芯材部分に接触し、その結果一定量の検体が保持手段を通り抜けて、保持手段の試料添加側表面と試薬層の間の一定容量の空間を満たし、その後シンク手段は過剰な試料をその廃棄物部分に吸い込む。

好ましい実施態様に於て、次に、透明な支持体を通して試薬層を検出する測定器にこのデバイスを挿入し、グルコースのような分析対象物の存在または濃度による試薬層の反射率の変化を測定する。

本発明のアッセイデバイスに於て、反応層を観察するために血液または他の液体試料を試料添加開口部から拭き取る必要はない。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明を包含し、その作用サイトがフィルターである一つのテストストリップ構造を側面断面図で示す。

第2図は、本発明を包含し、その作用サイトが透明なキャリア上に支持された試薬層であって、シンク手段がセルロース材を包含する別のテストストリップ構造を側面断面図で示す。

第3図は、本発明を包含し、そのシンク手段が布層から形成されるテストストリップ構造の正面断面図を示す。

第4図は、本発明を包含し、検体が保持手段に接する前に濾過されるテストストリップの正面断面図を示す。

第5a、5bおよび5c図は、血液成分に関するアッセイ時の第3図のテストストリップの操作を正面断面図で示す。

詳細な説明

第1図について、より詳細には、本発明の保持手段とシンク手段を包含するテストストリップ1の図式的な断面の分解組み立て側面図が示されている。この実施態様の保持手段2は、網状であって、その周辺部分3でセルロースのシンク材4に接している。

保持手段2は作用サイト5から間隔があり、その間に一定容量6の空間を形づくる。この実施態様において、作用サイト5はフリース層7の表面上にある。フリース層7は、作用サイト6と試薬保持材8の間に広がる。試薬保持材8は、この実施態様において、血漿のような検体中にグルコースのような分析対象物が存在する場合色の变化を生じる作用をする試薬をしみこませたセルロース濾紙である。

テストストリップ1の実施態様は、色の变化が例えば赤血球の

これは血液または検体を添加する側とは反対の側で反射率を読みとるからである。しかしながら、シンク手段がない場合には、試料添加側の固形支持体の表面上に残った過剰な血液、またはテストストリップや測定器を傾けたり揺らすことによって、あるいは測定器内部に固定する操作によって試料添加開口部や測定器の側から押し出された過剰な血液が、測定器の機械内部を汚染する可能性がある。このような起こり得る問題は、上記のような過剰な検体または血液を試料受容領域から除去移動させ、それを保持するようなシンク手段によって回避され、その結果、過剰な試料が測定器の機械内部を汚染する可能性は実質的に取り除かれる。

好ましい実施態様に於て、液体不浸透性チャンネル手段が過剰な液体試料をシンク手段の芯材部分の方に向け、作用サイトの付近に、または隣接して存在する可能性のあるシンク手段の廃棄物部分から離れさせる。この目的は、測定機器を傾けたり揺すったりまたは締め付ける操作によって、過剰試料がストリップ側から測定機器に絞り出される可能性がある作用サイト付近のシンク手段に、過剰な試料液体が蓄積されるのを避けることである。

本発明のデバイスの検出に適し、関心のある分析対象物質の存在または濃度と試薬層の色の变化を関連付けるのに適した反射率測定器は、公知である。

本発明は、次に、添付の図面について説明するが、これらの図面は例示し説明することを意図し、限定を意図するものではない。添付の請求の範囲に包含される他の特定の実施態様は、これらの図面の特定の実施態様によって喚起される。

ような色のついた微粒子の存在下では検出しにくいような試薬を組み合わせて利用する場合に特に適している。この実施態様をグルコース測定に使用した場合、全血を保持手段2の上部に添加する。この保持手段2を通して全血は、その試料添加側9と作用サイト5の間の一定容量の空間にはいる。表面張力で一定容量6に保持された過剰な全血は、保持手段2に沿って周辺部分3に移動し、ここでシンク4に吸収されるが、作用サイト5とは接触しない。フリース7は、Vogelの米国特許第4,818,224号および第4,477,575号に記載されているようにグラスフリースであってよいが、これが作用サイト5で全血から赤血球を分離し、残りの血漿を試薬保持材8に移動させる。ここにおいて、例えば、血漿中のグルコースが、標眼、あるいは色の变化を反射率の変化としてとらえる反射率光度計のいずれかによって検出できる色の变化を生じさせる。

テストストリップ1は第1のカバー10をその試料添加側に包含する。第1のカバー10には第1開口部11が、作用サイト5の実質的に向かい側(opposite)にあり、その結果、保持手段2の、試料をシンク4に吸い込む周辺部分3よりも作用サイト5に近い部分に、検体を添加することができる。

テストストリップ1は、また第2のカバー12をその検出側に包含し、ここでは第2開口部13が、可視的、または光学的な検出のために試薬保持材8を外側に曝す。第2のカバー12は試料添加および検出時にテストストリップ1の操作に使用するハンドル部分14を包含する。

第2図は、本発明を包含する、もう一つのテストストリップ構

造を示すテストストリップ20の図式的な断面の分解組み立て側面図を表す。

保持手段21は、透明な支持体23上の試薬層22とは離れた位置にある網状織物である。全体として24と示されたシンク手段は、不織布芯材部分25およびセルロース製廃棄物部分26を包含する。

芯材部分25は、保持手段21の周囲に接し、廃棄物部分26は作用サイト27と接触しないように保持される。バリアー28は作用サイト27の全領域から廃棄物部分26を分離する。例えば保持手段21の試料添加側29に添加された1滴の全血のような試料は、保持手段を通過し、保持手段21の試料供与側211と試薬層22との間の一定容量210に表面張力によって保持される。

一定容量210からあふれた過剰試料は、保持手段の周辺部分からシンク24の芯材部分25によって吸い出され、廃棄物部分26に蓄えられる。バリアー28は透明な支持体23とともに、作用サイトから廃棄物部分26を分離する働きをする。

試薬層22は、試薬層が透明支持体と反対の側で赤血球と接触することによって、透明な支持体と接する側での色の変化が遮蔽されることのないような試薬を包含する。上記のPreitagの試薬は、このような実施態様での使用に適している。グルコースのような分析対象物が試薬層22の色の変化を引き起こし、これを透明な支持体23を通して見ることができる。試薬層22は、その色の変化を支持体23を通して可視的にも光学的にも検出することができる。

測定機器を汚染する可能性が減少する。第3図は、全体として30と称するテストストリップを示す。このテストストリップは本発明に基づく構造を包含する。テストストリップ30は第2図のテストストリップ20と類似しているが、全体として34と称するシンク手段が布製の層31から形成されている点が異なる。上記のように、この布は織布または不織布であってよく、検体となじませるために界面活性剤で処理されていることが好ましい。第3図の布は、第2図のセルロース材より好ましいが、これは、布が圧縮されにくく、したがって測定器への取り付け時に廃棄物部分32から過剰な検体を放出しにくいことによる。

第4図も、本発明に基づく構造を有する、全体として40と称されるテストストリップを示す。第4図は第2図に類似しているが、フィルター基材41が保持手段42を覆っている点が異なる。このような構造は、試薬層43が、その試薬層43の透明支持体44とは反対側に接触した赤血球のような色のついた物質の存在によって、分析対象物質によって生じる色の変化が遮蔽されてしまうような物質から作られているときに、有用である。

検体が全血である場合、開口部45を通してフィルター41に検体が添加される。赤血球はフィルター41によってせき止められ、血漿はフィルター41および保持手段42を通過して、一定容量46を満たし、その結果、一定容量の血漿が試薬層43に接触して保持される。

一定容量46に血漿を供給するのに要する以上の量の全血は、シンク手段48の芯材部分47によって試料添加サイトから吸い出される。

第1の支持体212は保持手段21の試料添加側をカバーし、ハンドル部分213を包含する。第1の支持体212は、実質的に保持手段21の上において試薬層22の実質的に向かい側にある第1開口部214を有する。

第2の支持体215は、テストストリップ20の透明な支持体側をカバーする。第2の支持体215は、可視的または光学的検出のために透明な支持体を外部に曝す第2開口部218を有する。

操作に際して、たとえば針先で刺した指からの全血のような検体を、保持手段21の試料添加側29に添加する。検体は、保持手段21を通り抜け、表面張力によって拡散して一定容量210を満たし、その結果、一定容量の検体が試薬層22に接触して保持される。

一定容量210の過剰な検体は、保持手段21の周辺から吸い出され、毛管現象によってシンク手段24のシンク部分26に移動する。

もし検体が全血で、アッセイがグルコース用であるならば、全血は試薬層22に接触して保持され、その結果、血中グルコースは試薬層22の試薬と反応して、透明な支持体23を通して可視的に、または光学的に観察できる色の変化を引き起こす。

チャンネル手段28は、シンク手段24の、保持手段21に最も近い部分に過剰な血液が蓄積するのを防ぐために、シンク手段24の、保持手段21の縁に接触する部分へと過剰な血液を方向付ける。これによって、テストストリップ20を例えば測定器内への取り付けなどによって揺すったり、傾けたり、または押しつぶしたりしても、過剰な血液がテストストリップ20から出て、

第5a図は、針先で刺した指52から滴下した血液51の、第1の開口部53を通してのテストストリップ50への添加を示す。テストストリップ50は第3図のテストストリップ30に類似する。液滴51は保持手段54を通り抜けて一定容量の空間55へ向かう。また液滴51は保持手段54の縁58へ向かって横にも移動を開始する。

第5b図は、テストストリップ50に落とされた液滴51を示し、その結果、空間55は一定容量の全血で満たされて、全血はシンク手段58の芯材部分57にも接し始めた。液滴51の一部は第1開口部53のふちに残っている。

第5c図は、試薬層59に接して空間55を満たす一定容量の液滴51を示す。空間55を満たすのに要する以上の液滴51中の血液は、芯材部分57によって吸収され、シンク手段58の廃棄物部分510へ移動する。

もしテストストリップ50をグルコースのアッセイに使用するならば、試薬層59の色はグルコースの存在および濃度に応じて変化する。このような色の変化を例えば反射率の変化として、第2開口部511を通して試薬層59を検出する反射光度計で観察することができる。

テストストリップ技術の当業者には、第2-5図の試薬層が、非常に容易に、電気的手段により検出されるバイオセンサー試薬たり得ることは明白であろう。このような実施態様は添付の請求の範囲に包含されるものとする。

本発明は、上記の教示および図面によって、十分明快に、そして簡潔に開示され、それによって当業者が本発明を利用すること、

補正書の写し (翻訳文) 提出書

(特許法 第184条の8)

平成5年 8月27日

特許庁長官 麻 生 渡 殿

1. 国際出願番号

PCT/US92/01660

2. 発明の名称

改良型テストストリップ

3. 特許出願人

名称 ベーリンガー マンハイム コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都港区虎ノ門1丁目15番7号

TG115ビル7階

氏名 (9109) 弁理士 平 木 祐 輔



5. 補正書の提出年月日

1992年 9月28日

6. 添付書類の目録

補正書の翻訳文



1通

改良型テストストリップ。

7. シンク手段がセルロース材、織布および不織布、およびそれらの組合せからなる群より選択された材料から製造された、請求の範囲第1項または第2項記載の改良型テストストリップ。
8. 材料が界面活性剤で処理されている、請求の範囲第7項記載の改良型テストストリップ。
9. 保持手段に接する前に検体成分を分離するために、保持手段の試料添加側が少なくとも部分的にフィルター手段によって覆われている、請求の範囲第1項または第2項記載の改良型テストストリップ。
10. フィルター手段がグラスフリースである、請求の範囲第9項記載の改良型テストストリップ。
11. 作用サイト、保持手段およびシンク手段が第1および第2の支持体の間に支持されている、請求の範囲第1項または第2項記載の改良型テストストリップ。
12. 第1および第2の支持体のうち少なくとも一方が、テストストリップを操作するためのハンドル部分を包含する、請求の範囲第11項記載の改良型テストストリップ。
13. 液体試料中の分析対象物質の存在および濃度の測定方法であって、
 - (a) 請求の範囲第3項記載のアッセイデバイスの保持手段に液体試料を添加し;
 - (b) 検出可能な変化の存在または程度を測定するために、試薬層を検出し、さらに;
 - (c) 検出可能な変化の存在または程度の関数として、分析対

請求の範囲

1. (a) 検体とその作用サイトに接触しているときに、その検体上でアッセイ操作またはその一部が行われる、作用サイト;
 - (b) 検体を受容するための試料添加側、およびアッセイ操作の間、またはその一部の間、有効量の検体を作用サイトに接触して保持するための試料供与側を有し、その試料供与側は、作用サイトと接して有効量の検体を保持するように作用サイトと関係した位置に存在するが、試料供与側と作用サイトの間の接触は避ける、保持手段;
 - (c) 保持手段の端にあって、保持手段の試料供与側とも作用サイトとも接触しない、保持手段から過剰な検体を除去するためのシンク手段、
- を含む、液体検体中の分析対象物質の存在または濃度を測定するためのアッセイに使用される改良型テストストリップ。
2. バリヤーがシンク手段および作用サイトを連結し、バリヤーがシンクと作用サイトの間の検体の移動を妨げるように改良された、請求の範囲第1項記載の改良型テストストリップ。
 3. 作用サイトが、検体中の分析対象物質との接触に反応して検出可能な変化を生じる試薬層である、請求の範囲第1項または第2項記載の改良型テストストリップ。
 4. 保持手段が網である、請求の範囲第1項または第2項記載の改良型テストストリップ。
 5. 網がポリエステル織物から製造された、請求の範囲第4項記載の改良型テストストリップ。
 6. 網が界面活性剤で処理されている、請求の範囲第4項記載の

象物質の存在または濃度を測定する

ような連続した段階を含んでいる前記の方法。

14. 検出可能な変化は色の反射率の変化であって、検出および測定段階が、検出に反応した信号を生じる反射率光度計; 信号の関数として分析対象物質の濃度を測定するための手段; および得られた測定結果を表示するための手段を含んでいる測定デバイスによって行われる、請求の範囲第13項記載の方法。
15. 作用サイトが、液体検体の成分を分離するための分離手段である、請求の範囲第1項または第2項記載の改良型テストストリップ。
16. 分離手段がグラスフリースおよびセルロース系繊維およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求の範囲第15項記載の改良型テストストリップ。
17. 分離手段が、分析対象物質の存在または濃度を示す試薬物質を包含する、請求の範囲第15項記載の改良型テストストリップ。
18. 検出可能な変化が試薬層の電気的特性に存する、請求の範囲第3項記載の改良型テストストリップ。
19. 検出可能な変化が試薬層の反射率特性に存する、請求の範囲第3項記載の改良型テストストリップ。
20. 作用サイト、保持手段およびシンク手段が、第1および第2の支持体の間に保持され、前記支持体のうち少なくとも一つはテストストリップを操作するためのハンドルとして機能するよう延長されるが、ここにおいて第1および第2の支持体は開口を包含し、前記開口は互いに実質的に向かい合い、少なくとも

保持手段および作用サイトの上において、保持手段の上にある開口は換体を添加する開口部として機能し、作用サイトの上にある開口は換出のための開口部として機能する、請求の範囲第19項記載の改良型テストストリップ。

国際調査報告

International Application No. PCT/US92/01880		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IN search classification symbols (indicate all) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC (5): G01N 33/53, 33/53; C12Q 1/00 US CL: 422/56, 57, 58, 61; 434/159, 170; 435/7.92, 790		
II. FIELD OF SEARCHES		
Minimum Documentation Searches*		
Classification System	Classification Symbols	
U.S.	422/56, 57, 58, 60, 61; 436/169, 170; 435/7.92, 7.94, 291, 970, 975	
Documentation Searches other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched*		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**		
Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages**	Relevant to Claim No. 19
Y, P	US, A. 5, 037, 736 (Freitag et al.) 06 August 1991, see col. 5, lines 21-29, col. 7, line 41, col. 10, lines 5-6, 11-14, 31-39, 50-53, fig. 1.	1-20
Y	US, A. 4, 981, 786 (Dafforn et al.) 01 January 1991, see column 4, line 58, column 10, line 38, 49-50, 52-58, column 11, lines 1-18.	1-20
Y, P	US, A. 5, 053, 197 (Bowen) 01 October 1991, see col. 4, lines 19-21, 51-56, col. 9, lines 7-10.	12-13
Y	US, A. 4, 876, 067 (Denske et al.) 24 October 1989, see col. 6, lines 1-11.	15
Y, P	US, A. 5, 059, 394 (Phillips et al.) 22 October 1991, see fig. 2.	15
A	US, A. 4, 857, 273 (Stewart) 15 August 1989, see entire document.	1-20
A	US, A. 4, 956, 302 (Gordon et al.) 11 September 1990, see entire document.	1-20
* Special categories of cited documents: "A" document defining the current state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" document published after the international filing date "L" document which may have been deleted or priority deleted or which is cited to indicate the publication date of another document or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but cited to understand the progress or theory underlying the invention "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Z" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document mentioned in the same search report		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ¹	Date of Mailing of the International Search Report ²	
29 APRIL 1992	15 MAY 1992	
International Searching Authority ³	Signature of Authorized Officer ³²	
ISA/US	Theresa A. Tremblay	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (May 1989) &

フロントページの続き

- (72)発明者 スミス, メアリー キャロライン
アメリカ合衆国 46236 インディアナ州
インディアナポリス, オークランド
ヒルズ サークル 7381
- (72)発明者 ディーン, ケネス ジェイ.
アメリカ合衆国 46032 インディアナ州
カーメル, サドルバック ドライブ
14529

- (72)発明者 バウス, リー
アメリカ合衆国 46208 インディアナ州
インディアナポリス, ダブリュ. 51エ
スティー. ストリート 1830
- (72)発明者 セクレスト, ステファニー
アメリカ合衆国 47402 インディアナ州
ブルーミントン, ビー. オー. ボック
ス 1094 イー. 10ティーエイチ ストリ
ート 3209